

Syndrome de l'Intestin Irritable Traitements alternatifs et conventionnels

Pr. Benoit Coffin

Hôpital Louis Mourier

INSERM U987



Conflits d'intérêts

Cephalon

Mayoli Spindler

Mundipharma

Almiral

Sanofi

Pileje

Astra Zeneca

Takeda

Urogène





Benoît COFFIN

Syndrome de l'intestin irritable : traitements conventionnels et alternatifs

Objectifs pédagogiques :

Connaître les cibles thérapeutiques potentielles

Savoir prescrire les traitements à action centrale

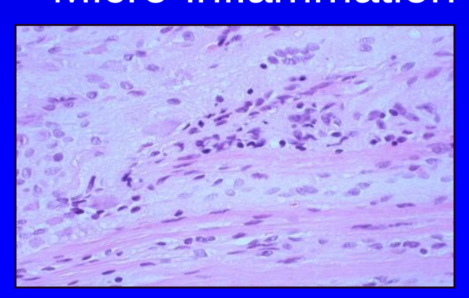
Connaître les traitements alternatifs ayant démontré une efficacité

UN SII, NON
DES SII, OUI



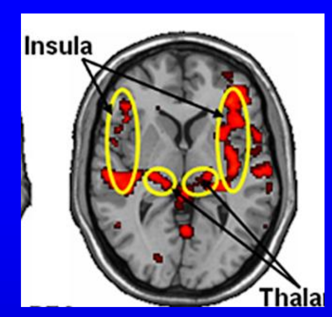
Facteurs psycho-sociaux
stress, dépression, anxiété
abus sexuels

Micro-inflammation

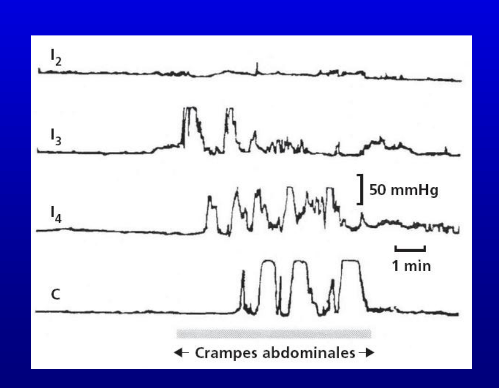


Anomalie dans le contrôle
de la douleur : moelle épinière
SNC

Douleur



Trouble de la motricité



Dysbiose
CBCG

Hypersensibilité viscérale

Voire d'autres mécanismes….



SII

- Aucun critère clinique permettant d'évaluer quel est le mécanisme prépondérant

➔Définir profil de répondeur : IMPOSSIBLE

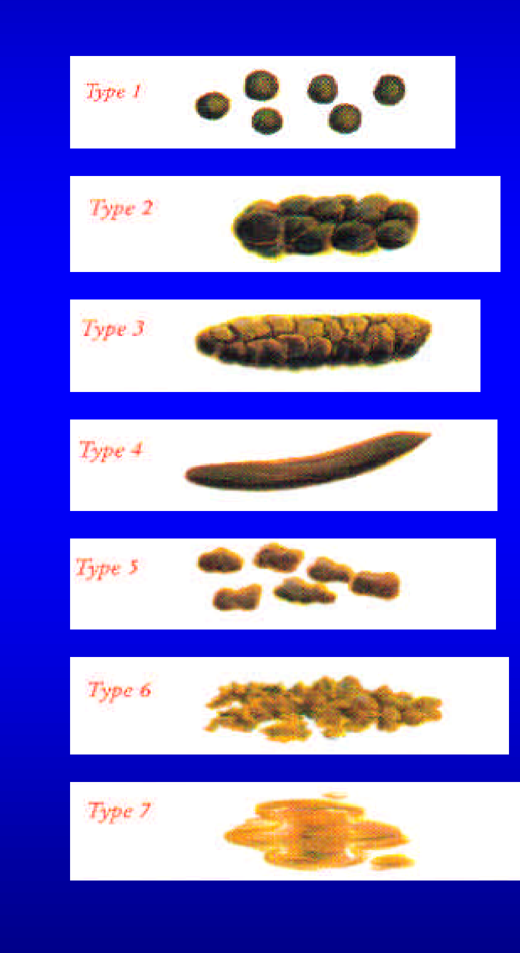
- Si les symptômes :
  - Sont intenses et durée d'évolution prolongée

➔ Risque d'autonomisation avec apparition d'une hyperalgésie centrale.

Première étape



- Plaint principale
  - Identifier :
    - douleur,
    - ballonnement,
    - trouble du transit
  - Quantifier : évaluation prospective
    - Calendrier



Échelle de Bristol



Définir des objectifs thérapeutiques

- Guérison : NON REALISTE
- Amélioration
  - Diminution de la douleur :
    - objectif –30 à –50 %
- Gestion des crises
  - Traitement à la demande : durée moyenne d'une crise douloureuse : 4-6 jours
  - vs. traitement continu



Éducation thérapeutique



- Niveau de connaissance des patients :
  - Faible
  - Idées fausses : nombreuses
  - ➔ Majoration anxiété, recherche de soins, nomadisme, examens complémentaires…
    - Coloscopie normale : ne rassure pas !
- Éducation thérapeutique
  - Améliore qualité de vie, diminue intensité des symptômes
  - Livres, sites, éducations en groupe
  - Association de patients : APSSII

Lacy BE, Aliment Pharmacol Ther 2007
Rignstrom, BMC Gastroenterol 2009

Corriger les troubles du transit

- Constipation :
  - Apports en fibre
    - Majoration du ballonnement
  - Macrogols
- Diarrhée
  - Ralentisseurs du transit
    - Risque de majoration douleur
- Alternance diarrhée constipation
  - Plus proche de constipation que diarrhée
  - Ralentisseurs : inefficaces
  - Mucilages +++

Bijkerk, Aliment Pharmacol Ther 2004
Drossman, Gastroenterology 2005



Régimes

- Alimentation : relation symptômes et prise alimentaire ≈ 50 % des patients
- Allergie IgE : exceptionnelle
- Intolérance IgG médiée ?
  - 2 essais positifs
  - Aucun test immunologique validé dans le commerce (attention aux escrocs !)
- FODMAP : Fermentable Oligo Di and Monosaccahrides and Polyol
  - Préparations industriels
  - Fructose
  - Consultation diététique ?
- ATTENTION aux régimes chez des patients obsessionnels

Park, Neurogastroenterol Motil 2006
Atkinson, Gut 2004
Gibson, J Gastroenterol Hepatol 2010



Traitements à visée périphérique

CERVEAU

STRESS

3

Expériences douloureuses

Vague

N. spinaux

Voies afférentes

2

lumière

1

SN Entérique

Tube Digestif

Boucles réflexes

MOELLE EPINIERE

Récepteurs :
- contenu
- tonus
- hormones
- inflammation

Contrôles :
- médullaires
- supra-médullaires



Les Anti-spasmodiques
Méta-analyses : amélioration globale

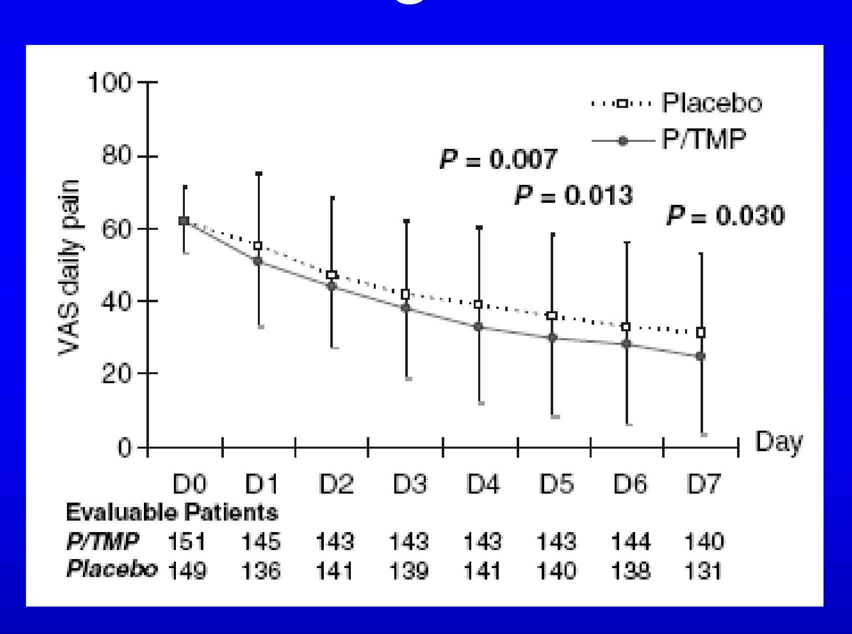
- Molécules anciennes
- Évaluation :
  - Méthodologie parfois non rigoureuse
    - critères d'inclusion, design…
  - Ne répondant plus aux standards actuels
- 4 méta-analyses :
  - 3 positives, 1 négative
  - Actions sur la douleur
    - mébévérine, trimébutine, otilonium bromide

Poynard et al, Aliment Pharmacol Ther 1994
Jailwala et al, Ann Intern Med 2000,
Poynard et al, Aliment Pharmacol Ther 2001
Lesbros-Pantoflickova et al Aliment Pharmaol Ther 2004



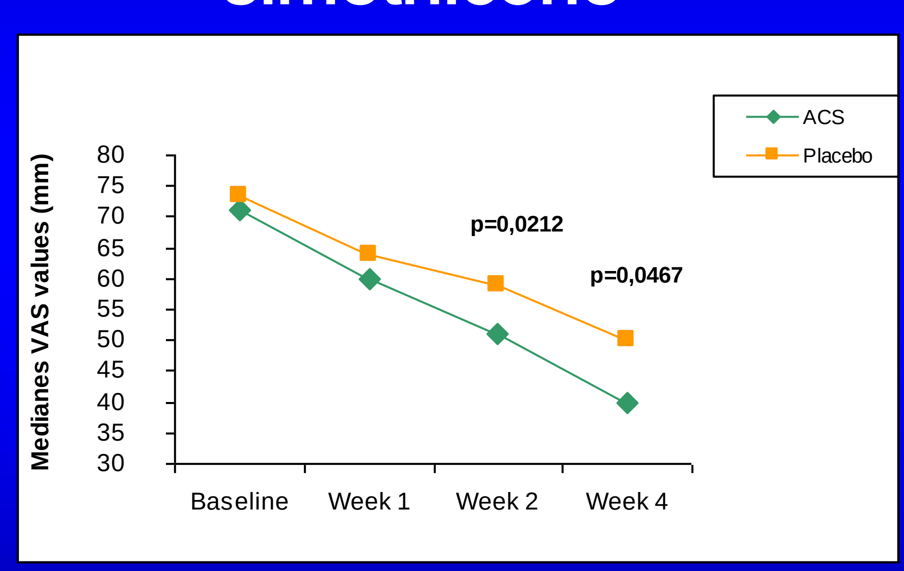
Ré-évaluation moderne :

Phloroglucinol



Chassany et al. Aliment Pharmacol Ther 2007

Citrate d'Alvérine + siméthicone

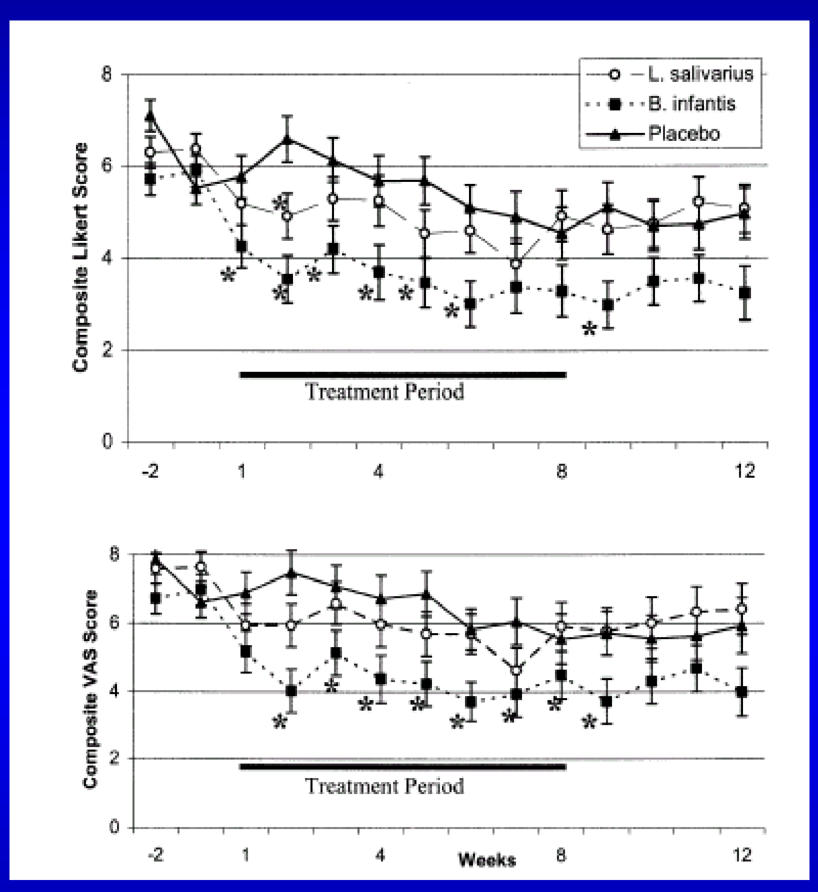


Wittmann et al. Aliment Pharmacol Ther 2010

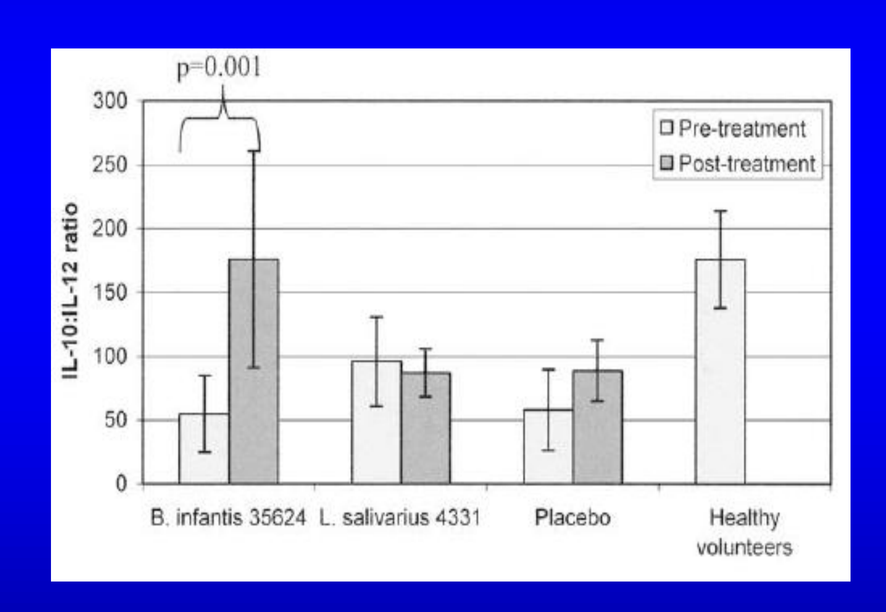
Autres antispasmodiques : génériqués → jamais réévalués !



Dysbiose : probiotiques



Mécanismes ?
Régulation de la flore ?
Action anti-inflammatoire



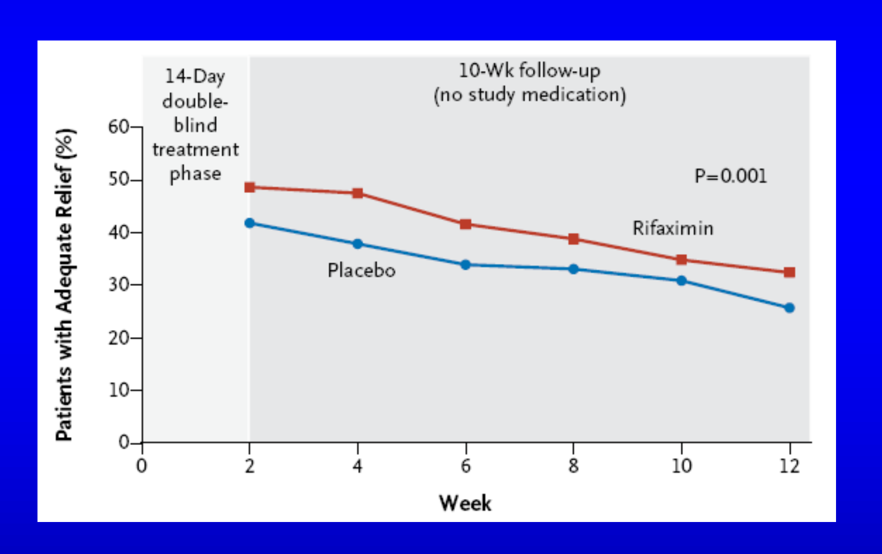
Méta-analyse : RR 0,71 (IC95 % : 0,57-0,88)
Nombre de patients à traiter : 4 (IC 95 % 3-12)

O'Mahonny et al, Gastroenterology 2005
Moayyedi et al, Gut 2010



Colonisation Bactérienne Chronique : antibiotiques

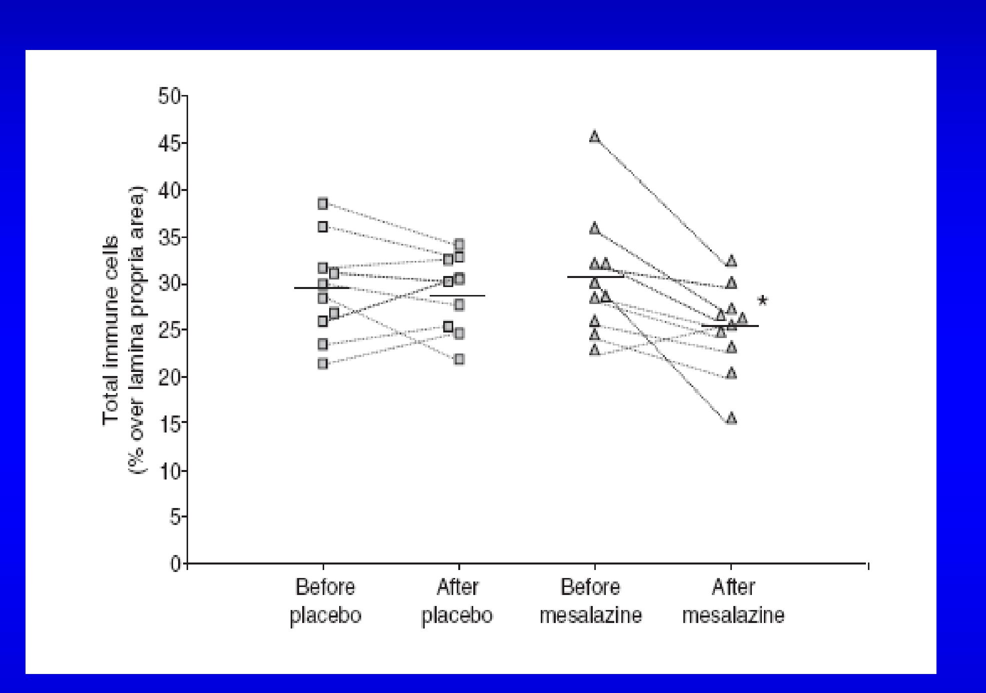
- Rifaximine
- 550 mg x 3, 15 jours
- SII non constipés
- 1260 patients
- Supérieur au placebo
  - Jugement global
  - Douleur
  - Ballonnements
  - Delta : 9 à 10 %

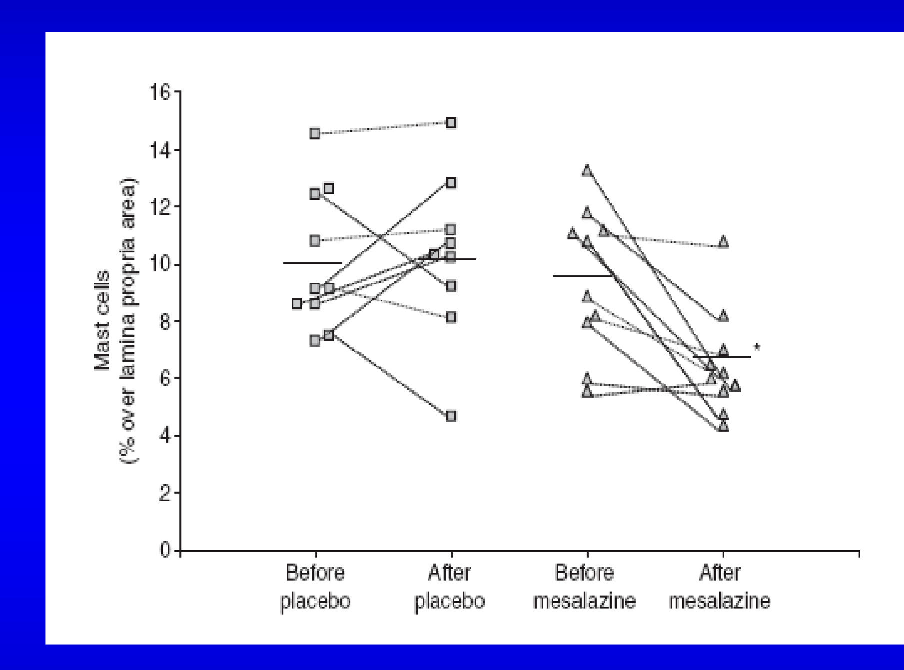


Pimentel et al, NEJM 2011



Dérivés du 5-ASA





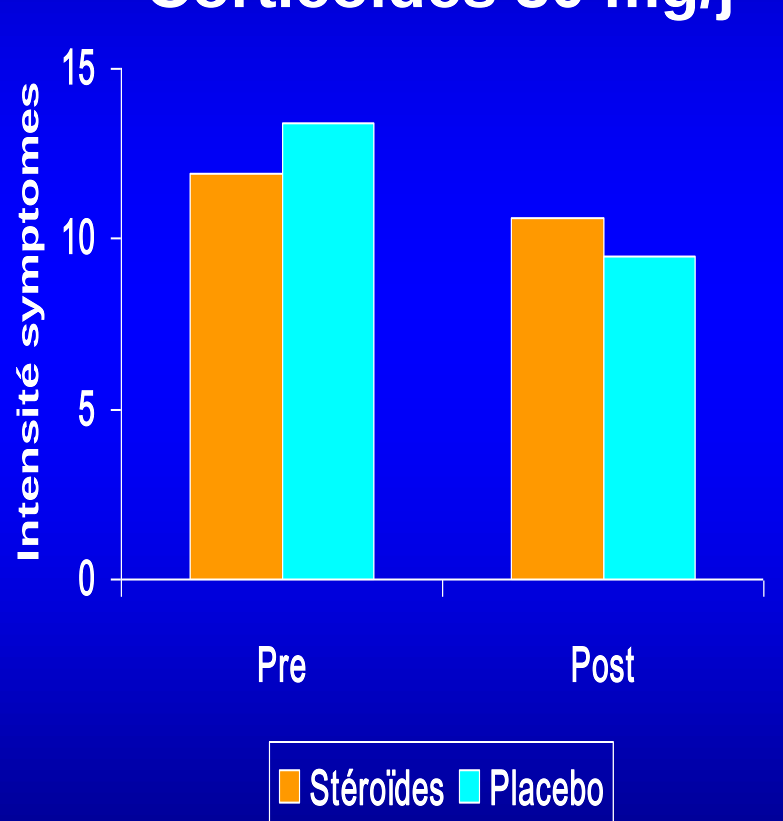
Etude randomisée vs placebo
20 patients
Mesalasine 2,4 g/j, 8 semaines
Pas d'effets sur les symptômes
Diminution des cellules inflammatoires

Corinaldesi et al, Aliment Pharmacol Ther 2009

Stéroïdes







- Budésonide ?
- Aucune étude à ce jour.

Dunlop et al, Aliment Pharmacol Ther 2003



Futur ? Linaclotide
agoniste guanylate cylase

A — Abdominal pain

Mean abdominal pain score: 5 (very severe), 4 (severe), 3 (moderate), 2 (mild), 1 (none)

Placebo n=85; 75 mcg n=79; 150 mcg n=82; 300 mcg; 600 mcg n=89

B — Abdominal pain - 'severe' at baseline

Mean abdominal pain score: 5 (very severe), 4 (severe), 3 (moderate), 2 (mild), 1 (none)

Placebo n=17; 75 mcg n=20; 150 mcg n=23; 300 mcg; 600 mcg

C — Abdominal discomfort

Mean abdominal discomfort score: 5 (very severe), 4 (severe), 3 (moderate), 2 (mild), 1 (none)

Placebo n=85; 75 mcg n=79; 150 mcg n=82; 300 mcg; 600 mcg n=89

D — Bloating

Mean abdominal bloating score: 5 (very severe), 4 (severe), 3 (moderate), 2 (mild), 1 (none)

Placebo n=85; 75 mcg n=79; 150 mcg n=82; 300 mcg; 600 mcg

☐ Pretreatment
■ Treatment

* < .05 ** < .01 *** < .001 (change from baseline vs. placebo)

Phases III en attente…

Prucalopride, lubiprostone : constipation, développement SII-C ?

Johnston, Gastroenterology 2010



Traitements ayant une action au niveau médullaire

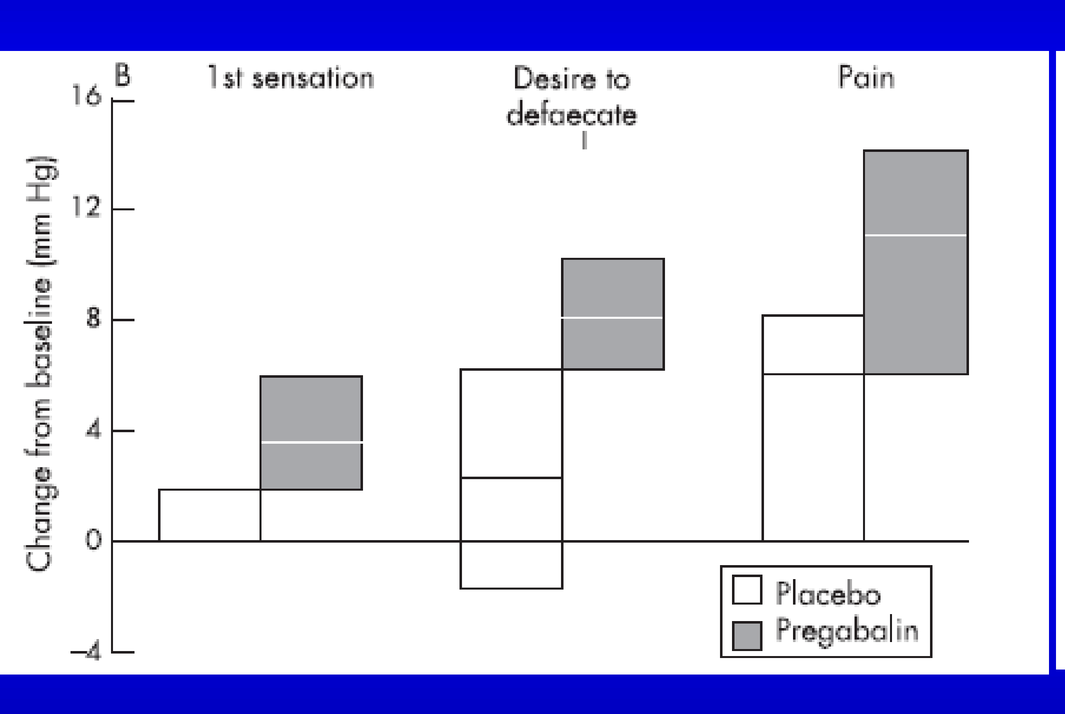
CERVEAU
STRESS
3
Expériences douloureuses
Vague
N. spinaux
Voies afférentes
2
lumièr e
1
SN Entérique
Tube Digestif
Boucles réflexes
MOELLE EPINIERE

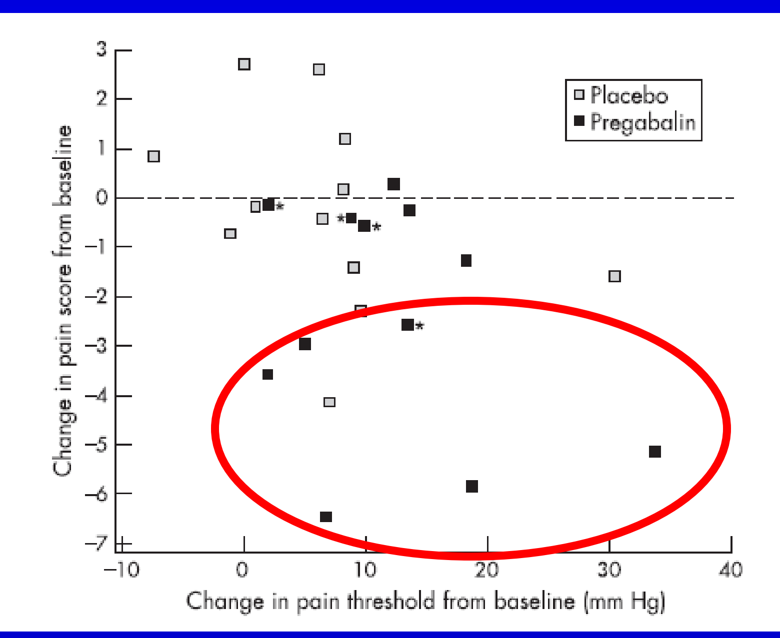
Récepteurs :
- contenu
- tonus
- hormones
- inflammation

Contrôles :
- médullaires
- supra-médullaires









Répondeurs : 57 %

Doses progressives ➔ 150 à 450 mg/j

Tolérance médiocre !

Houghton et al, Gut 2007



Traitement à action centrale

Récepteurs :
- contenu
- tonus
- hormones
- inflammation

CERVEAU
STRESS
3
Expériences douloureuses
Vague
N. spinaux
Voies afférentes
2
lumière
1
SN Entérique
Tube Digestif
Boucles réflexes
MOELLE EPINIERE

Contrôles :
- médullaires
- supra-médullaires



Antidépresseurs

- Mécanismes d'action :
  - Modulation centrale et périphérique des mécanismes de contrôle de la douleur.
  - Troubles anxio-dépressifs associés
- Inhibiteurs Recapture Sérotonine :
  - Résultats discordants
    - paroxétine, fluoxetine, citalopram
- Tricycliques : effets bénéfiques
  - Imipramine, désipramine
    - Études cliniques
    - Etudes mécanistiques



Antidépresseurs : mode d'emploi

- Expliquer leur utilisation
  - Action sur la douleur et non une douleur psychique nécessitant un traitement à visée psychique….
  - Compliance : facteur de réussite !
- Schéma thérapeutique : douleurs neuropathiques
  - Faible dose adaptée : 25-50 mg imipramine
  - Augmentation progressive pour limiter effets secondaires
- Efficacité :
  - Décalée : 2-6 semaines
  - Durée si efficace : 6 mois ?

Hypnose



Douleur

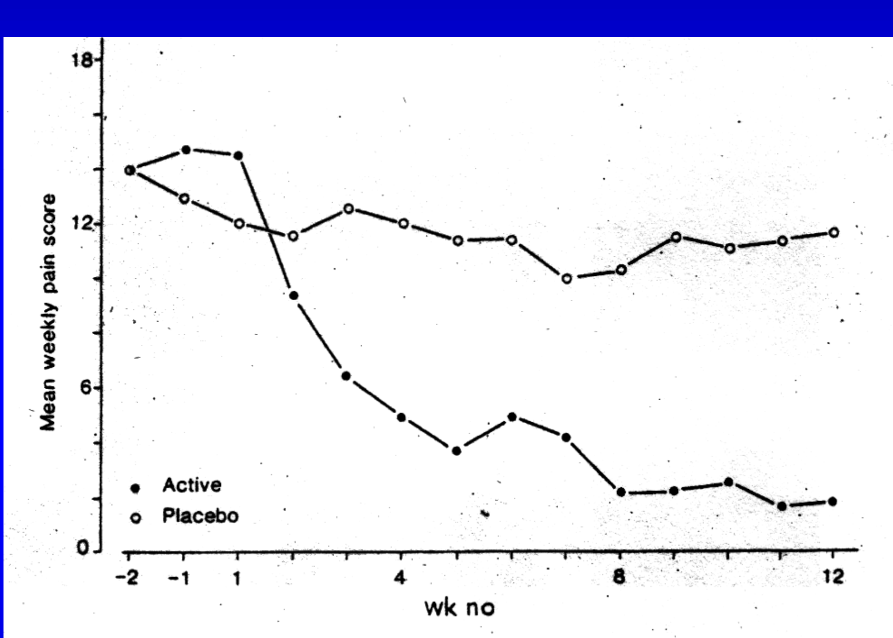


Fig 1—Change in mean weekly scores for abdominal pain during trial.

Ballonnements

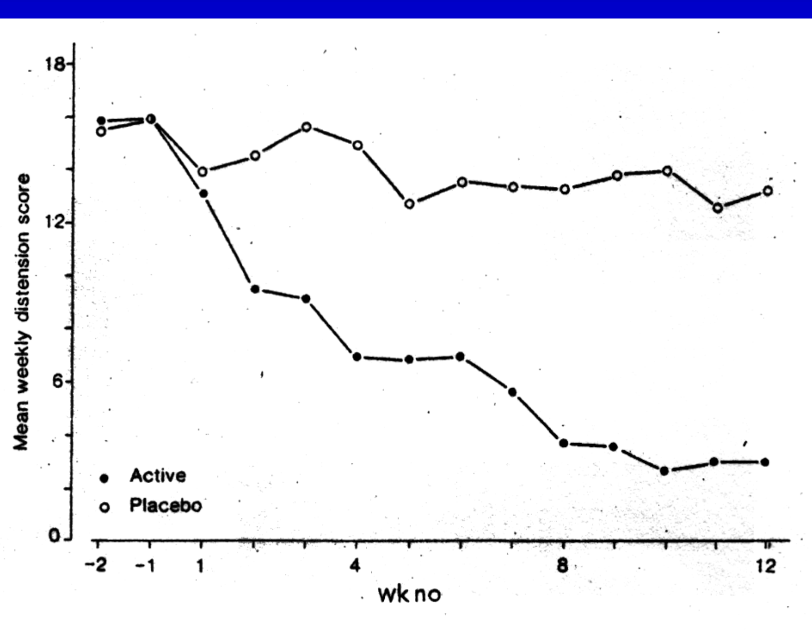


Fig 2—Change in mean weekly scores for abdominal distension during trial.

Efficacité à long terme (18 mois) :
< 50 ans : 95 %
> 50 ans : 20 %

Whorwell PJ et al, Lancet 1984
Whorwell PJ et al, Gut 1987



Traitements alternatifs

- Ce qui n'est pas efficace
  - Évaluation correcte
    - Acupuncture
    - Phytothérapie : *hypericum perforatum*
      - Placebo > traitement (P < 0.05)
  - Jamais évalué ➔ à proscrire
    - Hydrothérapie du colon et autres charlatanismes
    - Cures thermales
- Ce qui est peut-être efficace
  - Ostéopathie :
    - 2 essais randomisés (JFHOD 2011)
    - Vraie ostéopathie > ostéopathie placebo

Traitements en cours d'évaluation



Table 1. Drugs in Development for IBS in Open or Planned and Classified by Phase I to III Clinical Trials

Drug/agent in development	Mechanism	IBS patients	Phase
SSR241586	NK2/NK3 antagonist	IBS	I
SAR102779	NK2/NK3 antagonist	IBS	I
Octreotide	Somatostatin analog	Women only	I
Guanilib (SP304)	Guanylate cyclase-C agonist	IBS-C	I
RR210	5-HT_3 partial agonist	IBS	I
BMS 562086	CRF-1 antagonist	IBS	I
GW876008	CRF-1 antagonist	Women only	I/II
LX1031	Tryptophan hydroxylase inhibitor	IBS	I/II*
Dextofisopam	2,3-Benzodiazepine agonist	IBS	II
Citalopram	Selective serotonin reuptake inhibitor	IBS	II
AST 120 (kremezin)	Adsorbs bile acids and bacterial toxins	Non-IBS-C	II
Traditional Chinese medicine	Herbal medicine	IBS	II
AGN 203818	Alpha 2B agonist	Pain predominant IBS	II
VSL#3	Probiotic combination	IBS-D	II
Flora-Q	Probiotic	IBS-D	II
Lactobacillus farciminis	Probiotic	IBS-D	II
Tianeptine	Enhances serotonin reuptake	IBS	II
DDP733	Partial 5-HT_3 agonist	IBS	II
DDP225	Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor	IBS-D	II
Mesalamine	5-Aminosalicylate	PI-IBS	II
Ibaconda (olsalazine/colchicine)	5-aminosalicylate/intestinal secretion	IBS-C	II
Gastrafate IB (sucralfate)	Sucrose sulfate-aluminum salt: cytoprotection	All subtypes	II/III
Arverapamil	Enantiomer of verapamil; calcium channel blocker; 5-HT_2b and melatonin (MT1) binding	IBS-D	III
Linaclotide	Guanylate cyclase-C agonist	IBS-C	III
Rifaximin	Antibiotic	IBS-D	III
Saccharomyces boulardii	Probiotic	IBS-D	III

CRF, corticotropin releasing factor; NK, neurokinin.

Camilleri M, Gastroenterology 2008



Conclusion

- Traitements multiples
- Cibles thérapeutiques : différentes
- Attitude pragmatique
  - Éducation, régulariser le transit, antispasmodique(s)…
  - Si échec patent : antidépresseurs en privilégiant les tricycliques
  - Si échec : anti-épileptique, hypnose
- Toujours réévaluer la plainte et penser à évoquer des douleurs abdominales non digestives (pariétales, rhumatologiques) en cas d'échec thérapeutique



Points forts

❶ Beaucoup d'essais thérapeutiques sont critiquables, Seuls les essais randomisés bien menés, selon les standards actuels, permettent de conclure à l'efficacité d'un traitement au cours du SII.

❷ Parmi, les antispasmodiques disponibles, peu ont clairement démontré une efficacité sur la douleur abdominale.

❸ Certains probiotiques sont globalement efficaces au cours du SII.

❹ Les antidépresseurs tricycliques à faible dose doivent être privilégiés par rapport aux inhibiteurs de recapture de la sérotonine.

❺ Parmi les traitements dits alternatifs, seule l'hypnose a clairement montré une action bénéfique sur les symptômes.

